Pyrimidine Metabolism

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته .. بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

هنكمل ال **Pyrimidine Nucleotide Synthesis**.

المرة اللي فاتت اتكلمنا عن ال de novo synthesis، المرة دي هنتكلم عن ال salvage system.

ال pyrimidines وال pyrimidine nucleosides؛ كيف نحولهم ل nucleotides؟

لو عندي ال pyrimidine نفسه يبقى هعمله **Phosphoribosylation** وده بالنسبة لنا تقريبا مابيحصلش. مادام وصلنا لل pyrimidines نفسهم يبقى هنكمل تكسير.

ولكن فيه pyrimidine derivative ***مش natural*** اسمه (**FURA**) **5-Fluorouracil** وده بنستعمله ك anticancer drug، وهو ده اللي actually ممكن نعمله salvage وأضيفله ribose و phosphate جايين من PRPP ويتحول ل **5-Fluoro-UMP** بال enzyme **Orotate Phophoribosyl Transferase** (**OPRT**) ويطلع طبعا PPi.

ال 5-Fluoro-UMP هو اللي بيعمل بعد كده **inhibition** ل **Thymidylate Synthase** وبالتالي يقلل بناء ال dTMP وال dTTP فيقل بناء ال DNA.

ال nucleosides بقى هم اللي بيحصلهم salvage، يعني لو عندي **Uridine** أو **Cytidine** هيتحولوا ل **UMP** أو **CMP** عن طريق enzyme مشترك اسمه **Uridine-Cytidine Kinase** وبيستعمل ATP ك phosphate donor ويطلع ADP.

ال **Deoxythymidine** ياخد phosphate من ال ATP ويتحول ل **dTMP** وال enzyme اسمه **dThymidine Kinase** "ساعات بنسميه Thymidine Kinase وبس تجاوزا باعتبار إن عادة ال thymine شايلك في deoxyribose".

ال **Deoxycytidine** يتحول ل **dCMP** بال **dCytidine Kinase** enzyme وبردو يستعمل ATP.

نتكلم بقى عن ال Regulation of Synthesis of Pyrimidine Nucleotides.

- ال (**CPS II**) **Carbamoyl phosphate Synthase II** هو اللي عليه معظم ال regulation في ال mammalian cells، وهو activated ب **PRPP** و **ATP** و inhibited ب **UTP** وده نوع من ال end product (feedback) inhibition "*بالنسبة لل prokaryotes ال CTP بيبقى ال inhibitor لل **Aspartate Transcarbamoylase***".
- ال **CTP Synthetase** بيبقى inhibited ب **CTP** وده feedback inhibition عشان مايتكونش CTP كتير بدون داعي ويبقى فيه balance بين كمية ال CTP وال UTP.

بعد كده هنتكلم عن ال **Catabolism of Pyrimidine Nucleotides**..

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

لو كان ال pyrimidine ده **Cytosine** "خدوا بالكو ده ال pyrimidine الوحيد اللي فيه amino group"؛ يحصله deamination بال **Hydratase**؛ هنحط H_2O ونشيل ammonia ويتحول لل other pyrimidine **Uracil**.

ال Thymine وال Uracil بقى هيحصلهم تغيرات شبيهة جدا ببعضها فهنمشي في الاتنين سوا. وخدوا بالكو إن الخطوات دي عكس ال synthesis.

أول حاجة هنعمل reduction لل **Uracil** يتحول ل **Dihydrouracil** ولل **Thymine** يتحول ل **Dihydrothymine**، هيدخل **NADPH,H$^+$** ويطلع **NADP$^+$**. *"في ال synthesis كان العكس؛ كنا بنحول ال Dihydroorotate ل Orotate مش uracil عشان كان فيه carboxyl group زيادة".*

بعد كده هنكسر في نفس المكان اللي شبكناه أثناء ال biosynthesis *بين **3** number **N** و **4** number **C*** بإضافة H_2O بال **Hydrolase**. والناتج هنا أصبح **N-carbamoyl-β-Alanine** في حالة ال **dihyrouracil** و **N-carbamoyl-β-aminoisobutyrate** في حالة ال **dihydrothymine** لأن فيه CH_3 زيادة. *"ال β- Alanine يعتبر (3C) propionic acid derivative لو فيه carbona زيادة و branched فهيبقى isobutyric acid derivative".*

هنشيل بعد كده ال carbamoyl radicle على هيئة NH_3 and CO_2 ويتفضل **β-Alanine** و **β-Aminosobutyrate** اللي هيحصلهم deamination وباقي ال carbon skeleton يتكسر على هيئة CO_2. <u>يبقى finally إيه ال end product of pyrimidine catabolism؟</u> **Urea**، لأن ال ammonia دي هتتحول ل urea.

أحيانا ال **β-Aminosobutyrate** يزيد شوية في الدم وينزل في ال urine ودي بنسميها **β-Aminosobutyric Aciduria**. <u>ودي أسبابها:</u>

- يا إما إن deamination بتاع هذا ال compound مابيحصلش وده ينتج عنه the most severe β-Aminosobutyric Aciduria.
- يا إما ده يبقى نتيجة increased DNA turnover يعني زيادة بناء وتكسير ال DNA يعني زيادة بناء وتكسير الخلايا. *طب إشمعنى ال DNA مش ال RNA مع ال RNA turnover أعلى بكتير من ال DNA؟* لأن ال β-Aminosobutyrate جاي من ال thymine catabolism اللي موجود في ال DNA بس. وده بيبقى في حالات ال Leukemia, Cancer chemotherapy and Radiation therapy.

طيب أحيانا يزيد ال orotic acid in urine ويبقى اسم ال condition: **Orotic Aciduria**. <u>إيه أسبابها؟</u>

- لو ال (OPRT) Orotate Phophoribosyl Transferase enzyme وال OMP Decarboxylase ناقصين (Type I) أو ال decarboxylase بس اللي ناقص (Type II) "وهو في الواقع عادة الاتنين موجودين in one unit وبنسميه UMP Synthase"، ودي *Hereditary Orotic Aciduria*.

- العلاج بال Allopurinol: لأنه بالإضافة إلى إنه inhibitor لل Xanthine Oxidase فهو بيستهلك ال PRPP "ودي اسمها *Acquired Orotic Aciduria*".
- نقص ال Ornithine Transcarbamoylase: وده كان في ال urea formation، ونقصه بيعمل hyperammonemia. وكمان ال Carbamoylphosphate هيزيد في ال mitochondria وهيروح لل cytosol ويتم استعماله في ال de novo synthesis of pyrimidines، وبالتالي هتزيد ال pyrimidines بما فيهم ال Orotic acid.

طب إيه مظاهر ال Orotic Aciduria؟

- يقل بناء ال pyrimidine nucleotides فيحصل retardation of growth and severe anemia.
- Excess orotic acid in urine.

نعالجه إزاي؟

ندي Oral Uridine، وده إلى حد ما absorbed وهيحصله **salvage** بال **Uridine-Cytidine Kinase** ويتحول ل UMP وده هيغنيني عن ال de novo synthesis of pyrimidine nucleotides.

*ويبقى كده خلصنا ال **Pyrimidine Nucleotide Metabolism**.*

Synthetic Base Analogs Used In Chemotherapy

يعني إيه Analog؟ يعني شبيه.

فدي مركبات شبيهة بال purine and pyrimidine nucleotides ولهم 4 استعمالات رئيسية:

1. **Chemotherapy of Cancer:**
"6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil and Cytosine arabinoside"
لأنهم بيحلوا محل ال purine or pyrimidine nucleotides وبالتالي الجسم يستعملهم خطأ في تصنيع ال DNA وبالتالي يحصل *damage to the DNA which can't be corrected* لأن إحنا بنديهم in relatively large doses وبالتالي هيؤدي إلى death of cancer cells.

2. **Treatment of Viral Infection:**
"Acycloguanosine and 3'-azido-3'-deoxythymidine"
زي ما إحنا عارفين ال virus عبارة عن DNA أو RNA؛ ده الأساس في ال virus وحواليه حاجات مكملة فقط. وتكاثر ال virus معناه تكاثر ال DNA وبالتالي لو منعنا تكاثر ال DNA ال virus لن يتكاثر. *يعني حتى ال RNA-viruses يا ولاد عشان تتكاثر لازم تتكاثر عن طريق ال DNA، ليه؟ لأن مافيش RNA Replication.*

3. Immunosuppression:

"Azathioprine"

هيقلل سرعة تكاثر ال immune system (ال T & B Lymphocyte) وده بنستعمله في حالة ال autoimmune diseases.

4. Treatment of Gout:

"Allopurinol"

نتكلم عنهم بقى بشوية تفصيلات...

1. **6-Mercaptopurine:** ده بالضبط زي ال adenine ما عدا إن فيه SH في C6 بدل NH_2.
والمركب ده بيبقى **salvaged** بال **Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase (HGPRT)** فيضيف عليه ribose و phosphate ويبقى Ribonucleotide وده بيعمل inhibition ل:
   - PRPP Amidotransferase فيقلل تصنيع ال purine nucleotides.
   - Adenylosuccinate (AS) Synthetase اللي بيصنع ال adenine nucleotide.
   - IMP Dehydrogenase اللي بيصنع ال guanine nucleotide.

   وبكده بيقلل بناء ال purine and pyrimidine nucleotides فيقلل بناء ال DNA وبالتالي بيشتغل as anticancer drug.

2. **5-Fluorouracil (5FU, FURA):** لسه قايلين عليه من شويه، وده **salvaged** بال **OPRT** لأنه pyrimidine ويتحول ل 5-FluoroUMP وده inhibitor ل Thymidylate Synthase يبقى هيقلل ال replication. وفي نفس الوقت هيتحول إلى ال triphosphate (FUTP & FdUTP) ودول يخشوا في تركيب ال DNA & RNA طبعا بالخطأ وبالتالي *يقللوا ال replication وكمان ال removal of introns of RNA* يعني يبوظوا ال RNA خالص. وده بيستعمل أساسا ك anticancer ولكن ممكن كمان ك antiviral.

3. **Cytosine Arabinoside (araC):** عبارة عن nucleoside متكون من Cytosine شابك فيه arabinose بدل ribose وده الفرق بينه وبين ال Cytidine (Cytosine Riboside) وده بال Deoxycytidine Kinase يتحول إلى (AraCMP) nucleotide ثم AraCTP ويخش في تركيب ال DNA ويلخبطه وهيعمل competition مع ال dCTP في تصنيع ال DNA وفي الآخر يؤدي إلى inhibition of replication.

4. **Acycloguanosine (Acyclovir):** مكون من Guanine مش شابك فيه sugar ولكن اللي شابك فيه ده كأنه جزء من ribose، يعني كأنه ribose ناقص الحتة اللي كانت مكملة ال ring structure بتاعة ال ribose اللي هي C2 و C3، وبما إن مافيش ring structure فبنسميه acyclo. وال viral

enzymes بتفتكره guanosine وتشتغل عليه. وده بيستعمل لل viral infection بس ومش أي viral infection، بيستعمل في ال Herpes Simplex وده بيطلع حبوب حوالين الفم وممكن أماكن أخرى من الجسم زي ال genitals، وال Chicken Pox وده هو هو ال virus بتاع مرض آخر اللي هو ال Herpes Zoster بس بي affect ال dorsal root ganglia. وال acycloguanosine ده ميزته إنه مش هيشتغل عليه غير الخلايا اللي فيها viral infection؛ *الخلايا العادية لن تتأثر به*، لأن اللي بيعمله metabolism هو ال **Viral Thymidine Kinase**. ويحوله إلى acycloGMP ويتضاف عليه phosphate فيتحول ل acycloGTP وده بقى اللي هيخش في تركيب ال viral DNA وبالتالي يقلل ال viral replication، ليه؟ لأن مافيهوش ال Carbon نمرة 3؛ ال 3' OH مش موجودة ودي لازمة لعملية ال replication وال transcription كذلك.

5. **Azidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine):** عبارة عن Thymine شابك في deoxyribose يعني Deoxythymidine عادي ولكن في 3' حطينا N_3. ده مش موجود عندنا في الكتاب ولكنه من أوائل وأهم علاجات ال HIV.

6. **Allopurinol:** جزئيا بيتحول ل Oxypurinol ومايقدرش يتحول ل uric acid زي ما قلنا قبل كده. وال Allopurinol & Oxypurinol بيعملوا competitive inhibition ل **Xanthine Oxidase**، فال Hypoxanthine مش هيتحول ل Xanthine ولا ال Xanthine هيتحول ل uric acid وبالتالي يقل ال uric acid production. إيه كمان؟ ال HGPRP اللي بيعمل salvage لل allopurinol بيستهلك ال PRPP اللي هو لازم لبناء ال purine nucleotides (de novo or salvage) وبكده يقلل بناءهم. "طبعا عدم استهلاك ال PRPP في ال salvage ده مش مصلحة ليا لأنه هيزود ال uric acid ولكن في المقابل ال de novo كمان هيقل وكمان تحويل ال adenine وال guanine ل uric acid هيقل".

Metabolic Integrations

أول عنوان هنتكلم فيه هو ال Starve-Feed Cycle.

طبعا معظم ال animals مش continuous eaters، لكن إحنا محتاجين نواتج الطعام باستمرار رغم إنها مش بتقدم لينا باستمرار، وبالتالي أثناء ال feeding بنخزن الأكل اللي أخدناه زيادة عشان ينفعنا وإحنا صايمين.

إحنا في المتوسط بناكل في اليوم:

50 - 300 gm of carbohydrates

50 - 100 gm of proteins

50 - 150 gm of fats

ودول عادة بيدوني 1600 - 3000 kcal/day

في ال Fed state بنعمل إيه؟

المواد دي بنخزنها على هيئة **glycogen** و **TAG**، طبعا ال carbohydrates بخزنها على هيئة glycogen ولو لسه فيه زيادة بخزنها على هيئة TAG.

طب وال fats؟ بخزنها TAG as كما هي مابحولهاش ل glycogen لأن إحنا عارفين ال fats مش بتدي glucose إلا ال glycerol part of fat؛ إنما أثناء ال feeding مش بحوله ل glycogen، أنا بكسره؛ مافيش gluconeogenesis.

وال proteins؟ عادة مش بتبقى كتيرة للدرجة دي إنما جزئيا ممكن تتحول ل glycogen، ال glucogenic amino acids تدي glucose وال glucose يدي glycogen، ونظريا ممكن تتحول ل TAG.

طب في ال fasting state بيحصل إيه؟

ال stores of carbohydrates and fats بيتدوا يتكسروا ويدوني $CO_2 + H_2O$، ولو كانت ال proteins اتكسرت تديني urea. وال energy اللي طالعة من هذا التكسير؛ طبعا باستخدام ال O_2 ك oxidizing agent بستعملها لتحويل ال ADP + Pi إلى ATP.

ده كده باختصار ال starve-feed cycle.

بنقسم ال starve-feed cycle إلى 4 مراحل:

1. The well-fed state (Absorptive state) ودي بتستمر من 2-4 h بداية من الأكل يعني من 0 حسب كمية ونوع الأكل.

2. **The early fasting state (Postabsorptive state)**: بعد ال 4 ساعات، بس عادة مابنحبش نعمل overlap فهنقول من **5-12 h**. اسمها postabsorptive لأن ال absorption تم خلاص؛ لا يزيد ال absorption عن 4 ساعات.
3. **The fasting state (Starve state)**: ودي بقى **ما بعد ال 12 ساعة إلى عدة أيام**.
   طيب ابتدينا ناكل تاني، هندخل في well-fed state؟؟ لأ.
4. **The early refed state**: ودي أول جزء من ال well-fed state ودي غير محددة ممكن نقول **أول نص ساعة - ساعة**.

هنبدأ الكلام عن ال well-fed state..

ودي بتتميز إن فيه عندي أكل كتير including carbohydrates وبالتالي ال major source of energy to the body بيكون (blood glucose) carbohydrates. ال Blood Glucose هو ال main source of energy to all cells.

ال excess glucose اللي جه من الأكل ده يؤدي إلى *زيادة إفراز ال insulin وتقليل إفراز ال glucagon*.
وده هيؤدي إلى إن ال blood glucose مايعلاش أوي على قدر الإمكان مع إنه كده كده هيزيد، إزاي؟

لأن ال insulin بيساعد على استعمال ال glucose بكل الطرق including ال uptake by tissues، oxidation by Embden–Meyerhof and HMP pathways، تحويل ال glucose إلى glycogen بتنشيط ال **glycogen synthase**، تحويل ال glucose ل fat (lipogenesis).

وفي نفس الوقت زيادة ال insulin ونقص ال glucagon سيؤدي إلى نقص إنتاج ال glucose بتقليل ال Glycogenolysis and Gluconeogenesis.

والتفصيلات خدناها قبل كده في ال carbohydrates metabolism وال insulin.

<u>يعني مثلا إزاي ال insulin بيزود ال uptake of glucose؟؟</u>

بيزود انتقال ال **GLUT-4** من ال ER إلى ال plasma membrane في ال muscles وال adipose tissue وإلى حد ما في ال heart.

طب وفي ال liver؟؟ بيعمل induction لل **glucokinase** اللي بيحول ال glucose ل glucose 6-phosphate وبالتالي يقلل تركيز ال glucose داخل الخلية فيدخل ال glucose بسرعة.

طبعا كل الكلام ده قلناه قبل كده.

ونكمل المرة الجاية إن شاء الله..